

File 352:Derwent WPI 1963-2001/UD,UM &UP=200113

(c) 2001 Derwent Info Ltd

\*File 352: Price changes as of 1/1/01. Please see HELP RATES 352.

72 Updates in 2001. Please see HELP NEWS 352 for details.

Set Items Description

?S PN=JP 1265089

S1 1 PN=JP 1265089  
?T /5/1

1/5/1

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

008088142

WPI Acc No: 1989-353254/198948

XRAM Acc No: C89-156710

Novel 1-(imidazol-4-yl)methylbenzimidazole derivs. - having anti-ulcer action

Patent Assignee: ZERIA SHINYAKU KOGYO KK (ZERI )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 1265089	A	19891023	JP 8891725	A	19880415	198948 B

Priority Applications (No Type Date): JP 8891725 A 19880415

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 1265089	A		15		

Abstract (Basic): JP 1265089 A

Benzimidazole derivs. of formula (I) and their acid addn. salts, are claimed. In (I), R1 = H, halogen, lower alkyl or lower alkoxy; Z = S, O or NH; R2 = H, lower alkanoyl or lower alkyl; the lower alkyl may have lower alkenyl, cyano, hydroxy, carboxy, lower alkoxycarbonyl, morpholino-carbonyl or lower alkenoyl as substitn. gp.; but, when Z = S, R2 is not H.

Cpds. of formula (II) and their acid addn. salts, are also claimed. In (II), R1 = same as the above; X = halogen. Benzimidazole derivs. of formula (V) are produced by treating benzimidazole deriv. of formula (III) with a cpd. of formula R3-X (IV). In formulae, R1, R2 and X are the same as the above; R3 = lower alkanoyl or lower alkyl; the lower alkyl may have lower alkenyl, cyano, hydroxy, carboxy, lower alkoxycarbonyl, morpholino-carbonyl or lower alkanoyl as substn. gp. Benzimidazole derivs. of formula (I) are produced by treating benzimidazole deriv. of formula (VI) with a cpd. of formula (VII) (Z = S, O or NH; R1, R2 and X are the same as above; but, when Z = S, R2 is not H).

USE/ADVANTAGE - Cpds. (I) have antiulcer action due to good defence factor-potentiating action and so cpds. (I) and their acid addn. salts are useful as effective component of antiulcer drugs with few side reactions.

0/0

Title Terms: NOVEL; IMIDAZOLE; YL; METHYL; BENZIMIDAZOLE; DERIVATIVE; ANTI; ULCER; ACTION

Index Terms/Additional Words: IMIDAZOLYL

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): A61K-031/41; C07D-403/06

File Segment: CPI



## ⑫ 公開特許公報(A) 平1-265089

⑤ Int. Cl.

C 07 D 403/06  
A 61-K 31/415

識別記号

2 3 3  
A C L

庁内整理番号

6742-4C

⑬ 公開 平成1年(1989)10月23日

審査請求 未請求 請求項の数 8 (全15頁)

⑭ 発明の名称 新規1-(イミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール誘導体およびその製造法ならびにこれを含有する抗潰瘍剤

⑮ 特 願 昭63-91725

⑯ 出 願 昭63(1988)4月15日

⑰ 発 明 者 森 田 光 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

⑱ 発 明 者 大 久 保 明 弘 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

⑲ 発 明 者 丹 羽 誠 一 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

⑳ 出 願 人 ゼリア新薬工業株式会社 東京都中央区日本橋小舟町10番11号

㉑ 代 理 人 弁理士 南 孝 夫

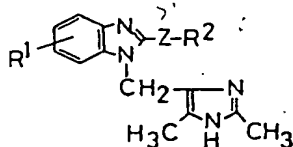
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

新規1-(イミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール誘導体およびその製造法ならびにこれを含有する抗潰瘍剤

## 2. 特許請求の範囲

## 1) 一般式(1)



(1)

(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基を表わし、ZはS、OまたはNHを表わし、R²は水素原子、低級アルカノイル基または低級アルキル基であり、この低級アルキル基は置換基として低級アルケニル

基、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モルホリノカルボニル基もしくは低級アルカノイル基を有していてもよい。ただし、ZがSである場合、R²は水素原子ではない。)で表わされるベンズイミダゾール誘導体およびその酸付加塩。

2) 前記一般式(1)においてZがSであって、R²が低級アルカノイル基または低級アルキル基であり、この低級アルキル基は置換基として低級アルケニル基、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モルホリノカルボニル基もしくは低級アルカノイル基を有していてもよい請求項1に記載のベンズイミダゾール誘導体およびその酸付加塩。

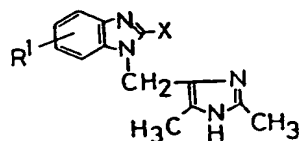
3) 前記一般式(1)においてZがOであって、R²が水素原子もしくは低級アルキル基である請求項1に記載のベンズイミダゾール誘導体およびその酸付加塩。

4) 前記一般式(1)においてZがNHであって、R²が水素原子、低級アルキル基もしくは低級アル

カノイル基である請求項1に記載のベンズイミダゾール誘導体およびその酸付加塩。

5) 請求項1～4各項に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその要理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有することを特徴とする抗潰瘍剤。

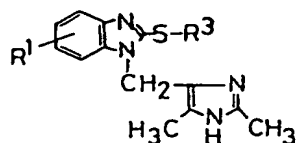
6) 一般式(II)



(II)

(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基を表わし、Xはハロゲン原子を表わす。) で表される化合物およびその酸付加塩。

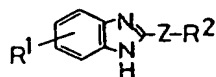
7) 一般式(III)



(III)

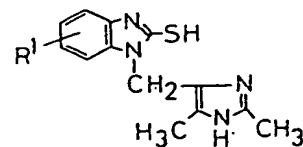
(式中、R¹およびR³は前記の定義を有する。) で表わされるベンズイミダゾール誘導体の製造法。

8) 一般式(IV)



(IV)

(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基を表わし、ZはS、OまたはNHを表わし、R²は水素原子、低級アルカノイル基または低級アルキル基であり、この低級アルキル基は置換基として低級アルケニル基、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、メルホリノカルボニル基もしくは低級アルカノイル基を有していても



(V)

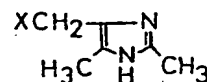
(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基を表わす。) で表わされるベンズイミダゾール誘導体を、一般式



(VI)

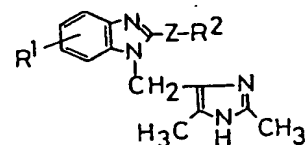
(式中、R³は低級アルカノイル基または低級アルキル基であり、この低級アルキル基は置換基として低級アルケニル基、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、メルホリノカルボニル基もしくは低級アルカノイル基を有していてもよく、Xはハロゲン原子を表わす。) で表わされる化合物と反応させることを特徴とする一般式(VI)

よい。ただし、ZがSである場合、R²は水素原子ではない。) で表わされるベンズイミダゾール誘導体を一般式(VII)



(VII)

(式中、Xはハロゲン原子を表わす。) で表わされる化合物と反応させることを特徴とする一般式(VIII)



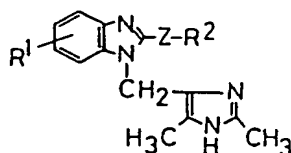
(VIII)

(式中、R¹、R²およびZは前記の定義を有する。) で表わされるベンズイミダゾール誘導体の製造法。

## 3. 発明の詳細な説明

## 〔産業上の利用分野〕

本発明は、抗潰瘍作用を有する一般式(1)



(1)

(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基を表わし、Zは、S、OまたはNHを表わし、R²は水素原子、低級アルカノイル基または低級アルキル基であり、この低級アルキル基は置換基として低級アルケニル基、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ホルホルノカルボニル基もしくは低級アルカノイル基を有していてもよい。ただし、ZがSである場合、R²は水素原子ではない。)で表わされる新規なベンズイミダゾール誘導体およびその薬理的に許容される酸付

加塩下認められる胃粘膜の防禦因子の低下が問題となり、シメチジン使用中断後の再発潰瘍の大きな原因になるといわれている。

そのため、これらの副作用を軽減し、防禦因子を増強する優れた抗潰瘍薬が求められている。

## 〔発明の開示〕

本発明者らは上記のごとき優れた抗潰瘍薬を得るため鋭意研究を行った結果、前記一般式(1)で表わされる1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール誘導体が防禦因子増強作用を有し、低毒性の優れた抗潰瘍物質であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は前記一般式(1)で表わされる新規1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール誘導体およびその酸付加塩を提供するものである。

また、本発明は前記一般式(1)で表わされるベンズイミダゾール誘導体の新規な製造法を提供するものである。さらにまた、本発明は前記一般

加塩ならびにそれらの製造法に関するものであり、また、それらの少なくとも1種を有効成分として含有する抗潰瘍剤に関するものである。

## 〔従来技術〕

従来、胃酸の分泌を抑制する抗潰瘍薬としては一群の抗コリン薬が使用されており、近年はヒスタミンH₂受容体遮断薬であるシメチジンやラニチジンが開発され広く、臨床に用いられている。

消化性潰瘍の発生機序は複雑であるが、胃腸粘膜に対する攻撃因子と防禦因子のバランスが崩れることにより発生するといわれている。現在使用されている消化性潰瘍への治療薬は、攻撃因子である胃酸分泌を抑制する薬剤が主である。

しかし、攻撃因子である胃酸の分泌を抑制するだけでは潰瘍の予防や治療には不十分であり、胃酸の分泌を抑制する抗コリン薬でも潰瘍の悪化および再発の予防には限界がある。

また、シメチジンには好ましくない中枢作用や抗アンドロゲン作用などの副作用があり、特に長

式(1)で表わされるベンズイミダゾール誘導体を有効成分として含有する抗潰瘍剤を提供するものである。

本発明の新規1-(イミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール誘導体についてさらに詳細に説明すれば、一般式(1)の定義における“低級アルキルまたは低級アルカノイル”の語は炭素数1ないし6個を有する直鎖状または分枝状の炭素鎖を有するアルキルまたはアルカノイルを意味する。すなわち、低級アルキル基は、たとえばメチル基、エチル基、イソプロピル基、イソブチル基などを意味し、低級アルカノイル基は、たとえばアセチル基、プロピオニル基などを意味する。また、置換基としてアルケニル基を有するアルキル基の例としてはアリル基、2-ペンテニル基などが挙げられ、シアノ基を有するアルキル基としては、たとえばシアノメチル基、2-シアノエチル基、3-シアノプロピル基などが挙げられ、ヒドロキシ基を有するアルキル基としては、たとえば2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシブ

ロビル基などが挙げられ、カルボキシ基を有するアルキル基としては、たとえばカルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基などが挙げられ、低级アルコキシカルボニル基を有するアルキル基としては、たとえばメトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基などが挙げられ、低级アルカノイル基を有するアルキル基としては、たとえばアセトニル基、プロピオニルメチル基などが挙げられる。また、ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

また、本発明化合物はイミダゾール環の互変異性による2種の異性体が存在するが、いずれの化合物も本発明の範囲内に包含される。

本発明化合物(1)の代表的なものとしては、次の化合物が例示される。

- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メチルチオベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エチルチオベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エチルチオベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エトキシカルボニルメチルチオベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-モルホリノカルボニルメチルチオベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-ヒドロキシベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メトキシベンズイミダゾール
- ・ 2-アミノ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール
- ・ 2-アセトアミノ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

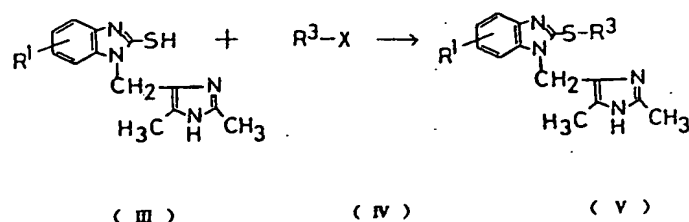
ル

- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-イソプロピルチオベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-イソブチルチオベンズイミダゾール
- ・ 2-アセチルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール
- ・ 2-アセトニルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール
- ・ 2-シアノメチルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-(2-ヒドロキシエチル)チオベンズイミダゾール
- ・ 2-アリルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-メチル-2-メチルチオベンズイミダゾール
- ・ 2-アセチルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-メチルベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-(2-ヒドロキシエチル)チオ-5-メチルベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-ヒドロキシ-5-メチルベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-エチル-2-ベンチルチオベンズイミダゾール
- ・ 2-カルボキメチルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-エチルベンズイミダゾール
- ・ 2-アセトアミノ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-エチルベンズイミダゾール

- ミダゾール-4-イル)メチル-5-エチルベンズイミダゾール
- ・2-アリルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-エチルベンズイミダゾール
- ・1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-フルオロ-2-イソプロピルチオベンズイミダゾール
- ・1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-フルオロ-2-メトキシベンズイミダゾール
- ・2-アセトアミノ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-フルオロベンズイミダゾール
- ・5-クロロ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メチルチオベンズイミダゾール
- ・2-アセチルチオ-5-クロロ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール
- ・5-クロロ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エチルチオベンズイミダゾール
- ・5-クロロ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-イソプロピルチオベンズイミダゾール
- ・5-クロロ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エトキシカルボニルメチルチオベンズイミダゾール
- ・5-クロロ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-ヒドロキシベンズイミダゾール
- ・5-クロロ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エトキシベンズイミダゾール
- ・1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-メトキシ-2-メチルチオベンズイミダゾール
- ・1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-イソプロピルチオ-5-メトキシベンズイミダゾール
- ・2-アセチルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-メトキシベンズイミダゾール
- ・2-カルボキシメチルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-メトキシベンズイミダゾール
- ・5-クロロ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-(2-ヒドロキシエチル)チオベンズイミダゾール
- ・5-クロロ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-モルホリノカルボニルメチルチオベンズイミダゾール
- ・2-アミノ-5-クロロ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール
- ・2-アリルチオ-5-クロロ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール
- ・5-プロモ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エチルチオベンズイミダゾール
- ・5-プロモ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-イソプロピルチオベンズイミダゾール
- ・5-プロモ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-イソブチルチオベンズイミダゾール
- ・5-プロモ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-イソペンチルチオベンズイミダゾール
- ・5-プロモ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エトキシベンズイミダゾール
- ・2-アセトアミノ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-メトキシベンズイミダゾール
- ・1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-メトキシ-2-メチルアミノベンズイミダゾール
- ・1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-エトキシ-2-イソブチルチオベンズイミダゾール
- ・2-シアノメチルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-エトキシベンズイミダゾール
- ・2-アリルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-エトキシベンズイミダゾール

次に本発明に係わる前記一般式(1)で表わされる化合物の製造法について述べる。一般式(1)

において、ZがSである化合物は、たとえば次の反応式に示される方法により製造できる。



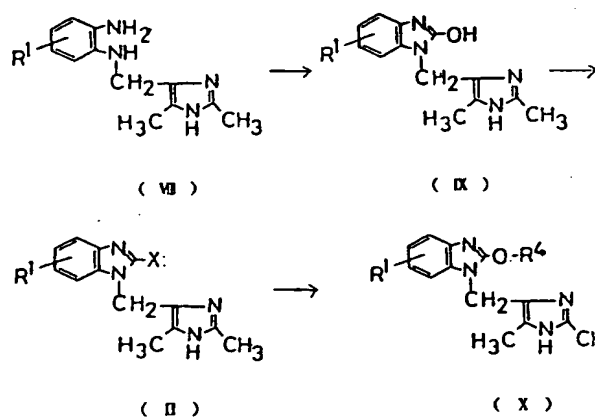
(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基を表わし、R<sup>3</sup>は低級アルカノイル基または低級アルキル基であり、この低級アルキル基は置換基として、低級アルケニル基、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モルホリノカルボニル基もしくは低級アルカノイル基を表わし、Xはハロゲン原子を表わす。)

すなわち、一般式(III)で表わされる2-メルカプトベンズイミダゾール誘導体と一般式(IV)で表わされるハロゲン化物を適当な溶媒中、塩基

である。

反応時間は、約0.1時間ないし48時間、通常約0.5時間ないし24時間である。

また、前記一般式(1)においてZがOである化合物は、たとえば次の反応式に示される方法により製造することができる。



(式中、R<sup>1</sup>は前記の定義を表わし、R<sup>4</sup>は低級アルキル基を表わし、Xはハロゲン原子を表わす。)

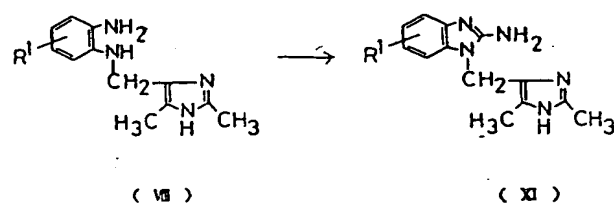
すなわち、一般式(VII)で表わされるフェニレ

の存在下または非存在下で反応させることにより一般式(V)で表わされる化合物を製造することができる。ただし、R<sup>3</sup>がモルホリノカルボニルアルキル基の化合物は、上記反応により得られるR<sup>3</sup>がアルコキシカルボニルアルキル基の化合物はモルホリンを作用させることにより製造することもできる。反応溶媒としては、たとえば水、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのプロトン性溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルセロソルフ、テトラヒドロフランなどの非プロトン性溶媒；ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基性溶媒を挙げることができる。これらの溶媒は単独で用いてもあるいは2種以上の混合溶媒として用いてもよい。また塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基；ナトリウムアルコキシド、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基を挙げることができる。

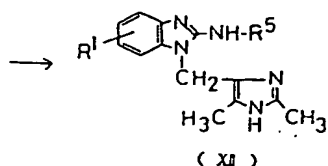
反応温度は、約0℃ないし用いた溶媒の沸点付近までであり、通常は室温から約100℃の範囲

ンジアミン誘導体を、たとえばシアン酸カリウム、尿素などを用いて閉環させることにより一般式(IX)で表わされる所望の化合物が製造でき、ついでそれを、オキシ塩化リン、オキシ臭化リンなどのハロゲン化剤でハロゲン化して、一般式(II)で表わされる化合物とし、さらにナトリウムアルコキシドと反応させることにより、一般式(X)で表わされる所望の化合物を製造することができる。

また、前記一般式(1)においてZがNHである化合物は、たとえば次の反応式に示される方法により製造することができる。







(式中、 $R^1$ は前記の定義を表わし、 $R^5$ は低級アルキル基もしくは低級アルカノイル基を表わす。)

すなわち、一般式(Ⅳ)で表わされフェニレンジアミン誘導体をシアナミドと反応せしめることにより一般式(XII)で表わされる所望の化合物を製造することができ、ついでそれを酸無水物、酸塩化物、ハロゲン化低級アルキルなどと反応させることにより、一般式(XII)で表わされる所望の化合物を製造することができる。

また、一般式(Ⅰ)で表わされる化合物の酸付加塩は、前述した方法により製造された遊離塩基を酸を用いて中和することにより容易に製造することができる。この場合の好ましい酸としては、ハロゲン化水素酸、スルホン酸、リン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、マレイン酸、

ン酸マグネシウムなどの滑沢剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプンなどの崩壊剤などと組み合わせることにより、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤とすることができる。

非経口的投与の形態としては、たとえば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、グリセリンなどと組み合わせることにより注射用液剤とすることができる。

投与量は年齢、症状、治療効果、投与方法、投与期間により異なるが、通常、経口投与の場合には0.2～20 mg/kg/日の投与範囲で1日1～3回の範囲で投与するのが好適である。

次に、本発明の一般式(Ⅰ)で表わされる各化合物の抗潰瘍作用について塩酸-エタノール潰瘍試験の方法により得られた結果により説明する。

#### 塩酸-エタノール潰瘍試験

雄性SDラット(体重170～190g)を24時間絶食後、150 mM塩酸-60%エタノールを1 ml経口投与した。1時間後、ラットを腹

剖し、リンゴ酸、乳酸などを挙げるができる。

前記一般式(Ⅰ)の化合物およびその薬理学的に許容される酸付加塩は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の予防ならびに治療に用いる医薬として、化合物自体をそのまま人間を含むほ乳動物に投与することもできるが、一般には医薬として許容されうる種々の製剤組成物として、経口的あるいは非経口的に投与することができる。

処方にあたっては、前記一般式(Ⅰ)の化合物を薬理学的に許容される酸付加塩の形で用いることができる。これらの化合物は、それを単独で、もしくは二種以上を適宜組み合わせ用いることができる。また、これらの化合物は、他の医薬活性成分と配合して用いてもよい。

経口での投与形態としては、上記化合物を適当な添加剤、たとえば乳糖、マンニット、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、結晶セルロースなどの賦形剤、セルロース誘導体、アラビアゴム、ゼラチンなどの結合剤、タルク、ステアリ

ン酸をとり出した。2%ホルマリン液10 mlを胃内に注入し、さらに同液で10分間固定した。大わんに沿って胃を開き、実体顕微鏡下( $\times 10$ )で腸胃部に発生する潰瘍の長さ(mm)を測定し、一匹当たりの合計を潰瘍係数とした。被験化合物あるいはコントロールとしての1%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)は、0.5 ml/100g体重の割合で塩酸-エタノール投与30分前に経口投与した。潰瘍形成抑制率を下記の式により計算した。結果を表に示す。

潰瘍形成抑制率(%) =

$$\left[ 1 - \frac{\text{被験化合物群の潰瘍係数}}{\text{コントロール群の潰瘍係数}} \right] \times 100$$

(以下余白)

塩酸-エタノール濃度試験の結果

被験化合物	濃度形成抑制率(%)
本発明化合物 (実施例番号1)	*** 61
本発明化合物 (実施例番号2)	*** 76
本発明化合物 (実施例番号4)	*** 61
本発明化合物 (実施例番号5)	*** 69
本発明化合物 (実施例番号11)	** 42
本発明化合物 (実施例番号14)	*** 96

\*\* P&lt;0.01      \*\*\* P&lt;0.005

投与量: 10 mg/kg, p.o.

a) 水酸化カリウム396 mgをエタノール12 mlに溶解し、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾール1.55 gを加えて溶解した。次にヨウ化メチル852 mgを滴下し、室温で3時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、残留物に水を加え、析出した結晶をエタノール-水より再結晶し、標記化合物1.5 g(90%)を得た。

b) 2-メチルチオベンズイミダゾール0.82 gをジメチルホルムアミド25 mlに溶解し、氷冷攪拌下、60%水酸化ナトリウム(油状)0.50 gを加えた後、4-クロロメチル-2,5-ジメチルイミダゾール塩酸塩1.09 gを加え、室温で2時間反応させた。反応液を氷水100 ml中に入れ、析出した結晶をエタノール-水より再結晶し、標記化合物0.53 g(39%)を得た。

融点: 215-217℃(分解)

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1610, 1535, 1440, 1420, 1380, 740

上記のとおり、本発明の化合物は塩酸-エタノールで惹起した潰瘍モデルにおいて潰瘍の形成を強力に抑制し、防護因子増強作用を有することが判明した。

次に、本発明の化合物の急性毒性について説明する。

後記の実施例1で得た化合物を0.5% CMC-Na溶液に投与液量が0.2 ml/25 g体重となるように懸濁し、5週令のICR系雄性マウス5匹に単回強制経口投与し、5日間観察した結果、1000 mg/kg投与において、一般状態の異常および死亡例は認められなかった。

以下に、実施例により本発明に係る化合物を具体的に詳述するが、本発明はこれら実施例により限定されるものではない。

## 実施例1

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メチルチオベンズイミダゾール

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.15(6H, b s), 2.70(3H, s), 5.03(2H, s), 6.87-7.73(4H, m)  
MS  $m/z$ : 272( $M^+$ ), 109

## 実施例2

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エチルチオベンズイミダゾール

実施例1a)と同様の方法で、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾールとヨウ化エチルより標記化合物を得た。

収率: 68%

融点: 173-174℃

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1615, 1430, 1360, 1280, 1035, 740NMR(CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.35(3H, t), 2.03(6H, s), 3.23(2H, q), 5.05(2H, s), 6.90-7.68(4H

, m)

MS  $m/z$ : 286 ( $M^+$ ), 109

## 実施例 3

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)

メチル-2-イソブチルチオベンズイミダゾール

水酸化カリウム 362 mg をエタノール 25 ml に溶解し、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾール 1.29 g を加えて溶解した。次にヨウ化イソブチル 920 mg を滴下し、室温で24時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、残留物に水を加えてクロロホルム抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、標記化合物 1.03 g (66%) を得た。

油状物

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1620, 1550, 1400, 1390, 1370, 750,  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.90 (3H, s)

-6.30 (1H, m), 7.00-7.60 (4H, m), 11.00-11.60 (1H, b),  
MS  $m/z$ : 298 ( $M^+$ ), 109

## 実施例 5

2-シアノメチルチオ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

実施例 1 a) と同様の方法で、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾールとプロモアセトニトリルより標記化合物を得た。

収率: 98%

融点: 190-192°C (分解)

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3200, 2250, 1615, 1640, 1450, 1420, 1380, 750

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.10 (3H, s), 2.18 (3H, s), 4.30 (2H, s)

1.02 (3H, s), 2.03 (6H, bs), 3.15 (2H, d), 5.07 (2H, s), 6.73-7.87 (4H, m)

MS  $m/z$ : 314 ( $M^+$ ), 150

## 実施例 4

2-アリルチオ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

実施例 1 a) と同様の方法で、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾールと塩化アリルより標記化合物を得た。

収率: 48%

融点: 137-138°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3050, 1445, 1425, 1360, 920, 735

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.17 (3H, s), 3.90 (2H, dd), 5.03 (2H, s), 5.00-5.40 (2H, m), 5.67

5.10 (2H, s), 6.90-7.70 (4H, m)

MS  $m/z$ : 297 ( $M^+$ ), 109

## 実施例 6

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-(ヒドロキシエチル)チオベンズイミダゾール

実施例 1 a) と同様の方法で、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾールと2-プロモエタノールより標記化合物を得た。

収率: 79%

融点: 99-100°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3050, 1610, 1460, 1440, 1425, 1330, 1290, 1065, 740

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.10 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.20-3.90

(4 H, m), 5.10 (2 H, s), 7.00 - 7.30 (2 H, m), 7.30 - 7.60 (2 H, m)  
MS  $m/z$ : 302 ( $M^+$ ), 109

## 実施例 7

2-アセトニルチオ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

実施例 3 と同様の方法で、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾールとクロロアセトンより標記化合物を得た。

収率: 38%

融点: 60 - 65°C (分解)

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1710, 1445, 1425, 1160, 740

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.10 (6 H, s), 2.27 (3 H, s), 4.22 (2 H, s),

7.55

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.20 (6 H, b s), 4.10 (2 H, s), 5.17 (2 H, s), 6.87 - 7.73 (4 H, m)

MS  $m/z$ : 190

## 実施例 9

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エトキシカルボニルメチルチオベンズイミダゾール

実施例 3 と同様の方法で、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾールとプロモ酢酸エチルより標記化合物を得た。

収率: 63%

融点: 48 - 49°C (分解)

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1740, 1440, 1300, 1160, 1030, 745

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.22 (3 H, t),

5.07 (2 H, s), 6.77 - 7.73 (4 H, m)

MS  $m/z$ : 314 ( $M^+$ ), 109

## 実施例 8

2-カルボキシメチルチオ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

水酸化カリウム 730 mg をエタノール 25 ml に溶解し、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾール 1.29 g を加えて溶解した。次にクロロ酢酸 520 mg を加え、70°C で 2 時間反応後、溶媒減圧下留去した。残留物に水を加え、酢酸にて弱酸性とし、標記化合物 980 mg (62%) を得た。

融点: 230 - 235°C (分解)

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1670, 1590, 1430, 1370, 1230, 905,

2.11 (6 H, b s), 4.15 (2 H, s), 4.15 (2 H, q), 5.12 (2 H, s), 6.82 - 7.68 (4 H, m)

MS  $m/z$ : 344 ( $M^+$ ), 109

## 実施例 10

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-モルホリノカルボニルメチルチオベンズイミダゾール

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エトキシカルボニルメチルチオベンズイミダゾール (実施例 9 の化合物) 425 mg にモルホリン 1 ml を加え、100°C で 16 時間反応した。反応終了後、水を加え、析出した結晶をエタノール-水より再結晶して標記化合物 320 mg (67%) を得た。

融点: 100 - 102°C (分解)

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1640, 1440, 1415, 1040, 740

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.18 (6H, bs), 3.58 (8H, bs), 4.27 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.77-7.73 (4H, m) 8.37 (1H, bs)  
MS m/z: 385 (M<sup>+</sup>), 109

## 実施例 11

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-メトキシ-2-メチルチオベンズイミダゾール

実施例 1a) と同様の方法で、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプト-5-メトキシベンズイミダゾールとヨウ化メチルより標記化合物を得た。

収率: 50%

融点: 167-169℃

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2950, 1485, 1440, 1420, 1155

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.10 (3H, s),

5.03 (2H, s), 7.07 (1H, dd),

7.40 (1H, d), 7.50 (1H, d)

MS m/z: 306 (M<sup>+</sup>), 109

## 実施例 13

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-6-メチル-2-メチルチオベンズイミダゾール

実施例 1a) と同様の方法で、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプト-5-メチルベンズイミダゾールとヨウ化メチルより標記化合物を得た。

収率: 34%

融点: 180-181℃

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2930, 1445, 1420, 1205, 1035

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.05 (3H, s),

2.10 (3H, s), 2.35 (3H, s),

2.62 (3H, s), 5.02 (2H, s),

2.20 (3H, s), 2.70 (3H, s),

3.77 (3H, s), 5.10 (2H, s),

6.60-7.30 (3H, m)

MS m/z: 302 (M<sup>+</sup>), 109

## 実施例 12

5-クロロ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メチルチオベンズイミダゾール

実施例 1a) と同様の方法で、5-クロロ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾールとヨウ化メチルより標記化合物を得た。

収率: 69%

融点: 107-109℃ (分解)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3200, 1465,

1440, 1420, 1380, 790

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>+CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.13 (6H, s), 2.70 (3H, s),

6.72-7.30 (3H, m), 10.50-

10.90 (1H, b)

MS m/z: 286 (M<sup>+</sup>), 178

## 実施例 14

2-アセチルチオ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾール 2.5 g をピリジン 50 ml に溶解し、氷冷機拌下、塩化アセチル 2.36 g を滴下し、室温で 1 時間反応させた後、n-ヘキサンを加えて結晶をろ取した。得られた結晶を水に懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出した結晶をアセトン-n-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 0.98 g (33%) を得た。

融点: 198-199℃

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1720, 1410,

1390, 1375, 1305, 1235

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.13 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.02 (3H, s), 5.31 (2H, s), 7.13-8.10 (4H, m)  
MS m/z: 300 (M<sup>+</sup>), 109

## 実施例 15

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-ヒドロキシベンズイミダゾール

2,5-ジメチル-4-(2-ニトロアニリノ)メチルイミダゾール 3.08 g をメタノール 50 ml に溶解し、5%パラジウム炭素 1 g、濃塩酸 2.61 g を加えて、接触還元した。理論量の水素を消費した後、パラジウム炭素をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残留物を水 15 ml に溶解し、氷冷下にてシアン酸カリウム 1.05 g の水 5 ml 溶液を滴下した。滴下終了後、還流下 16 時間反応し、減圧下溶媒を留去した。析出した結晶をエタノール-水より再結晶し標記化合物 304 mg (

合物 3.65 g (40%) を得た。

融点: 174-175℃

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3170, 1610, 1465, 1380, 1370, 735

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>+CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.15 (3H, s), 2.20 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.07-7.63 (4H, m)

MS m/z: 260 (M<sup>+</sup>), 109

## 実施例 17

2-アセトアミノ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

60%水素化ナトリウム 1.08 g を石油エーテルで洗浄後、ジメチルホルムアミド 10 ml を加えた。氷冷下、4-クロロメチル-2,5-ジメチルイミダゾール塩酸塩 2.44 g、2-アセトアミノベンズイミダゾール 1.20 g 加えて、65℃で 15 時間反応した。反応液を氷水中にあげ、塩化

10%) を得た。

融点: 143-145℃ (分解)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1690, 1490, 1440, 1410, 730

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.17 (6H, s), 4.75 (2H, s), 5.18 (1H, bs), 6.58-7.42 (4H, m)

MS m/z: 242 (M<sup>+</sup>), 109

## 実施例 16

2-クロロ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

2-クロロベンズイミダゾール 5.34 g をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、氷冷攪拌下、60%水素化ナトリウム(油状) 3.50 g を加えた後、4-クロロメチル-2,5-ジメチルイミダゾール塩酸塩 8.24 g を加え、室温で 2 時間反応させた。反応液を氷水 800 ml 中にあげ、析出した結晶をエタノール-水より再結晶し、標記化

ナトリウムで飽和させた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物を石油エーテルで洗浄後、アセトンを加え析出した結晶をエタノール-水より再結晶し標記化合物 594 mg (31%) を得た。

融点: 130-135℃

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3450, 1690, 1540, 1400, 1160, 1140, 750

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>+CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O) δ: 2.25 (9H, s), 5.05 (2H, s), 6.85-7.68 (4H, m)

MS m/z: 283 (M<sup>+</sup>), 133

## 実施例 18

2-アミノ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

2-アセトアミノ-1-(2,5-ジメチルイミ

ダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール  
(実施例17の化合物)355mgを4N塩酸5  
mlに溶解し、遠流下30分反応した。反応液を  
3N水酸化ナトリウムで中和し、析出した結晶を  
エタノール-水より再結晶し、標記化合物267  
mg(80%)を得た。

融点: 123-125℃

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3450, 3350,

1640, 1545, 1480, 1460,

1290

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O)δ: 2.23

(3H,s), 2.70(3H,s), 4.95

(2H,s), 6.70-7.40(4H,m)

MS m/z: 241(M<sup>+</sup>), 133

#### 実施例19

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-  
4-イル)メチル-2-メチルチオ  
ベンズイミダゾール 20g

#### 実施例20

2-アセチルチオ-1-(2,5-  
ジメチルイミダゾール-4-イル)  
メチルベンズイミダゾール 20g  
乳糖 315g  
トウモロコシデンブ 150g

上記組成の成分を均一に混合し、10%ヒドロ  
キシプロピルセルロース水溶液150mlを加え、  
押出し造粒機により、直径0.5mmスクリーンを  
用いて顆粒とし、直ちにマルメライザーにより丸  
めた後、乾燥した。この乾燥顆粒に下記組成のフ  
ィルムコーティング液を、流動層造粒機を用いて、  
顆粒の20(V/V)%までコーティングし、腸溶性  
顆粒剤とした。

コーティング液組成:

ヒドロキシプロピルメチル  
セルロースフタレート 5.0(V/V)%

乳糖 106g  
トウモロコシデンブ 37g  
結晶セルロース 25g  
カルボキシメチルセルロースカルシウム 10g  
ステアリン酸マグネシウム 2g

上記組成の成分を均一に混合し、単発打錠機に  
て直径7.5mmの枠で1錠200mgの錠剤とし  
た。ついで、この錠剤に下記組成のコーティング  
液をスプレーコーティングし、1錠当たり10mg  
の被膜を施し、腸溶性フィルムコーティング錠剤  
とした。

コーティング液組成:

ヒドロキシプロピルメチル  
セルロースフタレート 8.0(V/V)%  
マイバセツト 0.4(V/V)%  
塩化メチレン 50.0(V/V)%  
イソプロピルアルコール 41.6(V/V)%

ステアリン酸 0.25(V/V)%  
塩化メチレン 50.0(V/V)%  
エタノール 44.75(V/V)%

#### 実施例21

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-  
4-イル)メチル-2-ヒドロ  
キシベンズイミダゾール 40g  
乳糖 232g  
トウモロコシデンブ 100g  
ポリビニルピロリドン 20g  
メタアクリレート・メタクリル酸  
共重合体\* 8g

\*オイドラギットRL-100

上記組成の成分を均一に混合し、70(V/V)%  
イソプロピルアルコール120mlを加え、押出  
し造粒機にて0.5mmスクリーンを用いて顆粒と  
し、直ちにマルメライザーにより丸めた後、乾燥

した。この乾燥顆粒に前記実施例20で用いたフィルムコーティング液を、流動層造粒機を用いて顆粒の20(V/V)%までコーティングし、腸溶性顆粒とした。さらに、本腸溶性顆粒を2号の硬ゼラチンカプセルに充填して1カプセル内容量240mgのカプセル剤とした。

上記実施例で使用した化合物の製造例を参考例として以下に挙げる。

#### 参考例1

2,5-ジメチル-4-(2-ニトロアニリノ)メチルイミダゾール

2-ニトロアニリン40.5gと4-クロロメチル-2,5-ジメチルイミダゾール塩酸塩80gをエタノール600mlに懸濁し、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物に水を加え、エチルエーテルで抽出することにより水層を洗浄した。次に水層を炭酸ナトリウムで中和し、析出した結晶をエタノール-水より再結晶し標記化合物

1620, 1540, 1510, 1400, 1350, 1260

NMR(CDCI<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.20(3H,s), 2.30(3H,s), 4.30(2H,d), 6.97(1H,d), 7.40(1H,dd), 8.07(1H,d), 8.00-8.30(1H,b)

#### 参考例3

4-(4-メトキシ-2-ニトロアニリノ)メチル-2,5-ジメチルイミダゾール

参考例1と同様の方法で、4-メトキシ-2-ニトロアニリンと4-クロロメチル-2,5-ジメチルイミダゾール塩酸塩より標記化合物を得た。

収率: 55%

融点: 152-153℃

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3440, 1570, 1520, 1400, 1220, 1040, 800

物43.0g(60%)を得た。

融点: 201-203℃

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3400, 2950, 1620, 1575, 1510, 1420, 1360, 1260, 1230, 1160, 1040, 750

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.17(3H,s), 2.30(3H,s), 4.30(2H,d), 6.45-8.30(6H,m)

#### 参考例2

4-(4-クロロ-2-ニトロアニリノ)メチル-2,5-ジメチルイミダゾール

参考例1と同様の方法で、4-クロロ-2-ニトロアニリンと4-クロロメチル-2,5-ジメチルイミダゾール塩酸塩より標記化合物を得た。

収率: 55%

融点: 183-185℃

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3400, 3100,

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2.17(3H,s), 2.30(3H,s), 3.80(3H,s), 4.30(2H,d), 6.80(1H,d), 7.13(1H,dd), 7.57(1H,d), 7.87-8.10(1H,b), 9.17(1H,bs)

#### 参考例4

2,5-ジメチル-4-(4-メチル-2-ニトロアニリノ)メチルイミダゾール

参考例1と同様の方法で、4-メチル-2-ニトロアニリンと4-クロロメチル-2,5-ジメチルイミダゾール塩酸塩より標記化合物を得た。

収率: 46%

融点: 164-166℃

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3380, 1630, 1565, 1525, 1345, 1270

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2.17(3H,s), 2.23(3H,s), 2.26(3H,s), 4.27(2H,d), 6.78(1H,d), 7.2



2 (1 H, d d), 7.77 - 8.10 (2 H, m)

## 参考例 5

1 - (2,5 - ジメチルイミダゾール - 4 - イル)  
メチル - 2 - メルカプトベンズイミダゾール

2,5 - ジメチル - 4 - (2 - ニトロアニリノ)  
メチルイミダゾール 12.3 g をメタノール 600  
ml に溶解し、5%パラジウム炭素 5 g と濃塩酸  
10.4 g を加え水素気流中、常圧還元した。理論  
量の水素を消費した後、反応容器内をアルゴンガ  
スで置換し、水酸化カリウム 9.9 g のメタノール  
30 ml 溶液と二酸化炭素 7.62 g を加え、加熱  
還流した。反応物を放冷し、パラジウム炭素をろ  
別後、ろ液を減圧下濃縮し、残留物に水を加え、  
酢酸で pH 4 とした。不溶物をろ別し、ろ液を炭  
酸ナトリウムで中和し、析出した結晶をエタノー  
ル - 水より再結晶し、標記化合物 7.78 g (60  
%) を得た。

融点: 247 - 251°C (分解)

7.00 - 7.60 (4 H, m)

## 参考例 7

1 - (2,5 - ジメチルイミダゾール - 4 - イル)  
メチル - 2 - メルカプト - 5 - メトキシベンズイ  
ミダゾール

参考例 5 と同様の方法で、4 - (4 - メトキシ  
- 2 - ニトロアニリノ) メチル - 2,5 - ジメチル  
イミダゾールより標記化合物を得た。

収率: 65%

融点: 154 - 156°C (分解)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3170, 3120,  
1630, 1460, 1445, 1430, 1  
305, 1175

NMR (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$ :

2.17 (3 H, s), 2.23 (3 H, s),  
3.70 (3 H, s), 5.20 (2 H, s),  
6.53 (1 H, d d), 6.66 (1 H, s),  
7.23 (1 H, d)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1610, 1465,  
1340, 1200, 740

NMR (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$ : 2.13 (3 H, s)  
2.20 (3 H, s), 5.23 (2 H, s),  
7.60 - 7.66 (4 H, m)

## 参考例 6

5 - クロロ - 1 - (2,5 - ジメチルイミダゾー  
ル - 4 - イル) メチル - 2 - メルカプトベンズイ  
ミダゾール

参考例 5 と同様の方法で、4 - (4 - クロロ -  
2 - ニトロアニリノ) メチル - 2,5 - ジメチルイ  
ミダゾールより標記化合物を得た。

収率: 38%

融点: 152 - 154°C (分解)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3200, 1470,  
1430, 1320, 1200

NMR (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$ : 2.13 (3 H,  
s), 2.20 (3 H, s), 5.20 (2 H, s)

## 参考例 8

1 - (2,5 - ジメチルイミダゾール - 4 - イル)  
メチル - 2 - メルカプト - 5 - メチルベンズイミ  
ダゾール

参考例 5 と同様の方法で、2,5 - ジメチル - 4  
- (4 - メチル - 2 - ニトロアニリノ) メチルイ  
ミダゾールより標記化合物を得た。

収率: 36%

融点: 180 - 181°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3160, 1465,  
1320, 1200, 800

NMR (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$ : 2.15 (3 H,  
s), 2.18 (3 H, s), 2.33 (3 H,  
s), 5.20 (2 H, s), 6.78 - 7.  
43 (3 H, m), 10.30 - 13.00 (2 H, b)

特許出願人 ゼリア新薬工業株式会社

代理人 弁理士 南 孝夫

